

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/018059 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, 31/445 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08907
- (22) Internationales Anmeldedatum:
9. August 2002 (09.08.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 40 170.1 22. August 2001 (22.08.2001) DE
101 42 455.8 31. August 2001 (31.08.2001) DE
- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

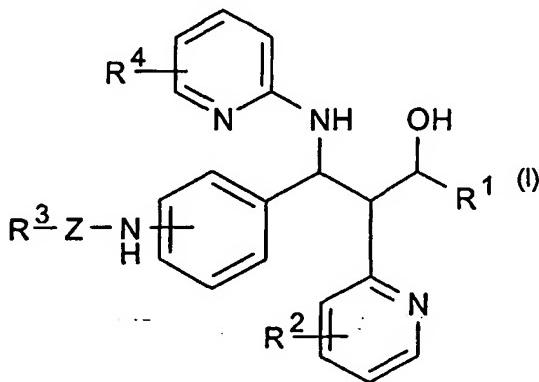
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION PREPARATIONS OF ARYL SUBSTITUTED PROPANOLAMINE DERIVATIVES WITH OTHER ACTIVE INGREDIENTS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON ARYLSUBSTITUIERTEN PROPANOLAMINDERIVATEN MIT WEITEREN WIRKSTOFFEN UND DEREN VERWENDUNG

WO 03/018059 A2



(57) Abstract: The invention relates to mixtures of propanolamine derivatives of formula (I), wherein the radicals have the meaning as cited in the description, in addition to the physiologically compatible salts thereof, with physiologically functional derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträgliche Salze, physiologisch funktionellen Derivate mit weiteren Wirkstoffen.

Beschreibung

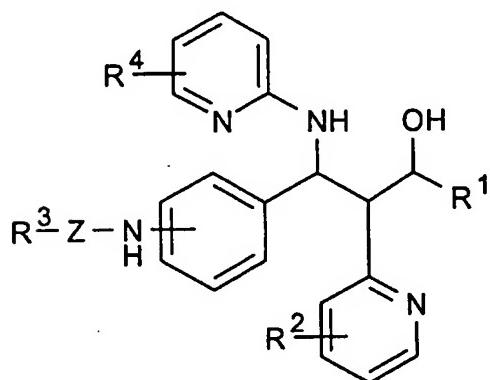
Kombinationspräparate von arylsubstituierten Propanolaminderivaten mit weiteren Wirkstoffen und deren Verwendung

5

In EP 1 117 645 sind Propanolaminderivate mit hypolipidämischer Wirkung offenbart.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Stoffgemische bzw. Kombinationspräparate von Propanolaminderivaten der Formel I mit weiteren Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die eine synergistische Wirkung entfalten. Insbesonders sollte die hypolipidämische Wirkung der Propanolaminderivate der Formel I in den Kombinationspräparaten durch die synergistische Wirkung mit weiteren Wirkstoffen überproportional gesteigert werden.

15 Die Erfindung betrifft daher Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel I,



20 worin bedeuten

R^1 Phenyl, Heteroaryl, unsubstituiert oder gegebenenfalls mit ein bis drei voneinander unabhängigen Resten substituiert wobei der Aromat oder Heteroaromat ein bis dreifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, OH, CF_3 , $-NO_2$, CN, (C_1-C_8)-Alkoxy, (C_1-C_8)-Alkyl, NH_2 , $-NH-$

25

R^9 , $-N(R^9)R^{10}$, CHO, -COOH, -COOR¹¹, -(C=O)-R¹², (C_1 - C_6)-alkyl-OH,
 $(C_1$ - C_6)-alkyl(-OH)-Phenyl, (C_1 - C_6)-alkyl-CF₃, (C_1 - C_6)-alkyl-NO₂, (C_1 - C_6)-
 alkyl-CN, (C_1 - C_6)-alkyl-NH₂, (C_1 - C_6)-alkyl-NH-R⁹, (C_1 - C_6)-alkyl-N(R^9)R¹⁰,
 $(C_1$ - C_6)-alkyl-CHO, (C_1 - C_6)-alkyl-COOH, (C_1 - C_6)-alkyl-COOR¹¹, (C_1 - C_6)-
 alkyl-(C=O)-R¹², -O-(C_1 - C_6)-alkyl-OH, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-CF₃, -O-(C_1 - C_6)-
 alkyl-NO₂, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-CN, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-NH₂, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-
 NH-R⁹, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-N(R^9)R¹⁰, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-CHO, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-
 COOH, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-COOR¹¹, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-(C=O)-R¹², -N-SO₃H, -
 SO₂-CH₃, -O-(C_1 - C_6)-alkyl-O-(C_1 - C_6)-alkyl-Phenyl, , (C_1 - C_6)-Alkylthio,
 Pyridyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch
 Fluor ersetzt sein können und wobei Phenyl und Pyridyl ihrerseits
 einfach durch Methyl, Methoxy oder Halogen substituiert sein können;

- R^2 H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂;
- 15 R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der
 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest
 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine der Zucker-
 Schutzgruppen, HO-SO₂-, (HO)₂-PO-;
- 20 R^4 H, Methyl, F, OMe;
- R^9 bis R^{12} unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl;
- 25 Z - NH- C_0 - C_{16} -Alkyl-C=O -, -O- C_0 - C_{16} -Alkyl-C=O -,
 $-(C=O)_m$ - C_1 - C_{16} -Alkyl-(C=O)_n, Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei
 der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder
 mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe, eine
 kovalente Bindung;
- 30 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie derer pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate, mit weiteren Wirkstoffen, bevorzugt oral wirksamen hypoglykämischen
5 Wirkstoffen.

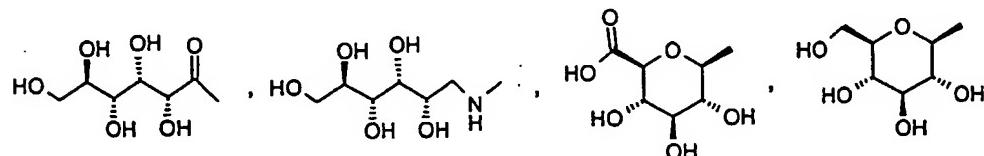
Bevorzugt sind Stoffgemische der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

10 R¹ Phenyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, wobei der Aromat oder Heteroaromat ein bis zweifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₈)-Alkyl;

R² H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂;

15

R³



wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine der Zucker-Schutzgruppen, HO-SO₂-;

20

R⁴ H, Methyl, F, OMe;

Z - NH-C₆-C₁₂-Alkyl-C=O -, -O-C₆-C₁₂-Alkyl-C=O -, -(C=O)_m-C₆-C₁₂-Alkyl-(C=O)_n;

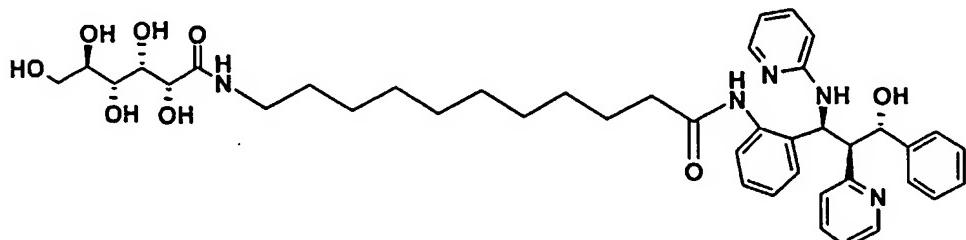
25

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Stoffgemische der folgenden Verbindung der Formel I:



5

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

In der oben genannten Heteroarylgruppen kommen als Heteroatome insbesondere z.B. O,S, N in Betracht.

10

Soweit nicht anders definiert, haben die heteroaromatischen Ringe 1-15 C-Atome und 1-6 Heteroatome, vorzugsweise 1-5 C-Atome und 1-2 Heteroatome.

Für die in den vorangegangenen Definitionen genannten Heteroarylgruppen kommen beispielsweise Thiophen, Furan, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Chinolin, Oxazol, Isoxazol,

15 Thiazol oder Isothiazol in Frage.

Unter dem Begriff Alkyl werden geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten verstanden.

- 20 Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin,
- 25 Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktonsäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen.

Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten. Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

5 Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,
10 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

15

Alanin	Glycin	Prolin
Cystein	Histidin	Glutamin
Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
Glutaminsäure	Lysin	Serin
20 Phenylalanin	Leucin	Threonin
Tryptophan	Methionin	Valin
Tyrosin	Asparagin	

2-Amino adipinsäure	2-Aminoisobuttersäure
25 3-Amino adipinsäure	3-Aminoisobuttersäure
beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure
2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure
4-Aminobuttersäure	Desmosin
Piperidinsäure	2,2-Diaminopimelinsäure
30 6-Aminocapronsäure	2,3-Diaminopropionsäure
2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin
2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin

Penicillamin	N-Methylglycin
N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin
Hydroxylysin	6-N-Methyllysin
allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin
5 3-Hydroxyprolin	Norvalin
4-Hydroxyprolin	Norleucin
Isodesmosin	Ornithin
allo-Isoleucin	11-Aminoundecansäure

- 10 Unter dem Begriff Aminosäureschutzgruppen sind geeignete Gruppen zu verstehen mit denen die funktionellen Gruppen der Seitenketten der Aminosäurereste geschützt sind (siehe z. B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley and Sons, New York 1991). Hauptsächlich wurden verwendet: t-butyloxy-carbonyl (BOC), 9-fluorenylmethoxy-carbonyl (Fmoc),
- 15 benzyloxy-carbonyl (Z), 2-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yloxycarbonyl (Ddz), methyl, t-butyl, trityl, S-t-butyl.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für

20 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfam- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure,

25 Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und

30 Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den

Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I) sowie von weiteren Wirkstoffen, die erforderlich sind, um mit der Kombination den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem
20 klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben
25 auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-Ions. Vorzugsweise liegen die Stoffgemische jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff
30 oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit den Verbindungen als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können

ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder 5 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu 10 behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, 15 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, 20 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) sowie des weiteren Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode 25 zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls 30 erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten

können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) sowie den weiteren Wirkstoff mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von

Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
5 Verbindungen, die die Nahrungsmittelleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW
25 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 5 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
15 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.
HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494,
verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
15 einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit

20 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
25 einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
30 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und

Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}- amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1- on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7- dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 30 Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO

00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin,
5 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder
10 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

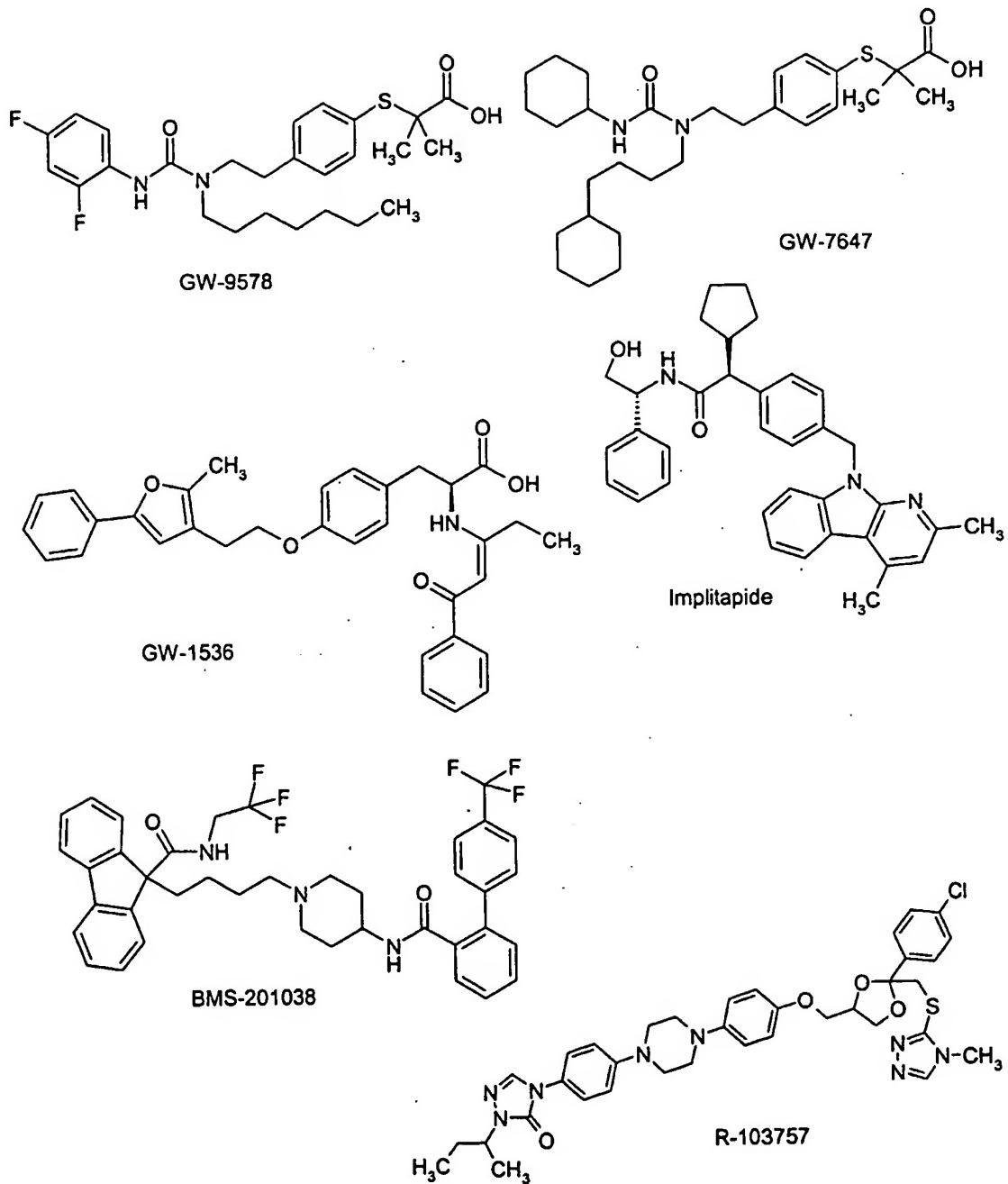
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

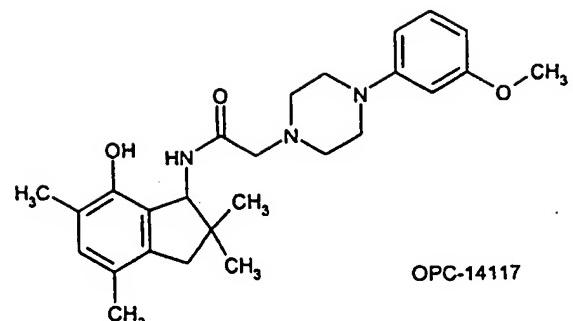
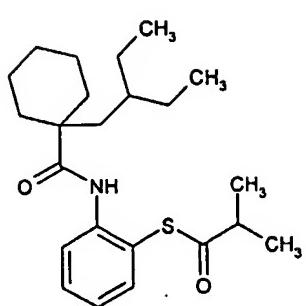
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

15

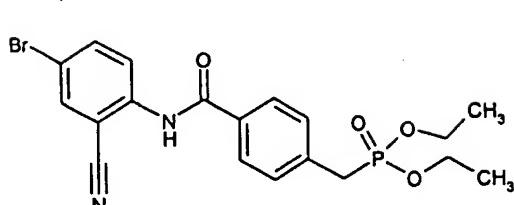
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob 20 enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die 25 Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax® zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesonders in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.



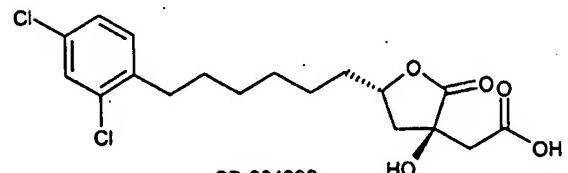


OPC-14117

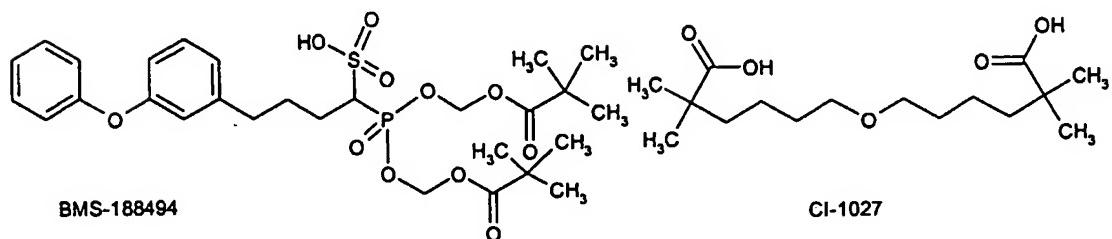
JTT-705



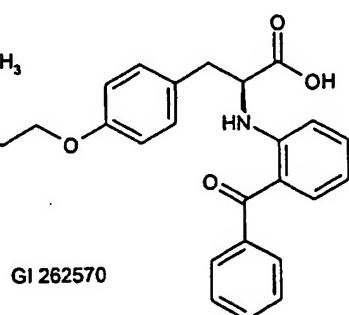
NO-1886



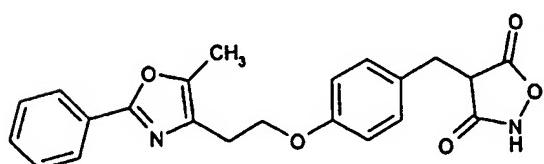
SB-204990



CI-1027



GI 262570



JTT-501

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Kombinationspräparate bzw. Stoffgemische der Verbindungen der Formel I stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, und / oder 10 Kohlenhydratstoffwechselstörungen dar, insbesondere von Hyperlipidämie und Metabolischem Syndrom. Die Kombinationspräparate eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

15

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel A

20 Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoffe pro Kapsel:

pro Kapsel

Wirkstoffe 100 mg

aus Kokosfett fraktioniert

Triglycerid-Gemisch

400 mg

25 Kapselinhalt 500 mg

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoffe pro 5 ml:

pro 100 ml Emulsion

30 Wirkstoffe 1,2 g

1,2 g

Neutralöl q.s.

q.s.

Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

5

Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Suppositorium:

pro Suppositorium

10 Wirkstoffe	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

Beispiel D

15 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Tablette:

pro Tablette

Laktose	600 mg
Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
20 Magnesiumstearat	40 mg
	1000 mg

Beispiel E

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoffe pro Dragee:

25	pro Dragee
Wirkstoffe	50 mg
Maisstärke	100 mg
Laktose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
30 lösliche Stärke	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg

260 mg

Beispiel F

5 Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

a)	Wirkstoffe	100 mg
	Maisstärke	300 mg
		400 mg

10

b)	Wirkstoffe	140 mg
	Milchzucker	180 mg
	Maisstärke	180 mg
		500 mg

15

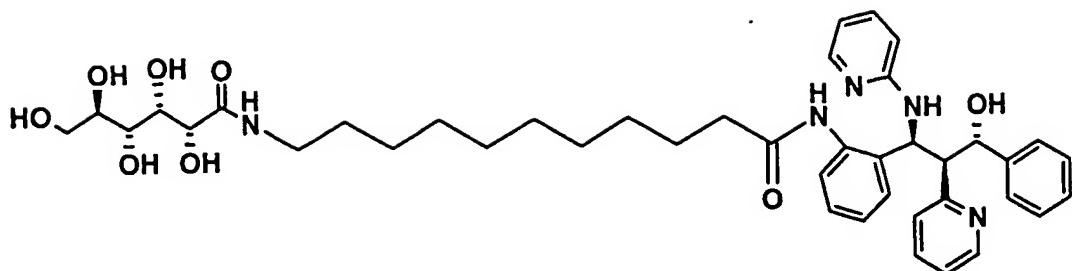
Beispiel G

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

Wirkstoffe	10 g
20 Benzoësäuremethylester	0,07 g
Benzoësäureethylester	0,03 g
Ethanol 96 %ig	5 ml
entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

25

Die synergistische Wirkung der Kombinationen der Verbindungen der Formel I mit weiteren Wirkstoffen wurde im Tierversuch getestet. Dazu wurde aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I, folgende Verbindung (V1) getestet:

**Verbindung (V1)**

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate erfolgte am Hamster.

5

Für den Versuch wurden männliche Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) im Alter von 8 bis 10 Wochen verwendet. Die Tiere erhielten eine mit 0.1 % Cholesterin angereichertes Standardfutter (Fa Teklad 8604M). Eine zusätzliche Normalkontrolle Gruppe erhielt nur Standardfutter.

10

Die Prüfsubstanzen wurden an 12 aufeinander folgenden Tagen 1 mal täglich oral mit einer Schlundsonde behandelt, die Kontrollgruppe wurde mit dem Vehikel behandelt.

Am Versuchstag 5 und 6 wurde der Kot zur Gallensäure-Analyse gesammelt. Am 15 Versuchstag 10 wurde den Tieren retroorbital Blut entnommen und die Lipidspiegel im Plasma bestimmt. Am Versuchstag 11 wurden den Tieren oral radioaktive Tracer Appliziert, zur Bestimmung der Cholesterin Absorption analog der von Zilversmith et al. beschriebenen Methode. Am Versuchstag 13 wurden die Tiere getötet, die Tiere Lebern wurden zur Cholesterin Analyse und zur Mikrosomen Präparation entnommen. 20 In den Lebermikrosomen wurde ex vivo die Aktivität der 7 α -Hydroxylase bestimmt, nach einer modifizierten Methode von Hylemon et al.

Kombination der Verbindung V1 mit Caromax®

		Präparat
		mg/200
		ml
1 Teklad	Normal Ktr. I	n= 6 -6 -
2 Teklad	+ 0,1% CH hyperlip. Ktr. (0,1% CH)	n= 6 -12
3 Teklad	+ 0,1% CH 30mg/kg/d V1	n= 6 -18 600
4 Teklad	+ 0,1% CH 5% Caromax im Futter	n= 6 -24
5 Teklad	+ 0,1% CH 30mg/kg/d V1 + 5% Caromax (Futter)	n= 6 -30 600

Die Substanzen werden in Solutol (50°C) in 5% Endkonzentration gelöst.
 Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.
 Die Applikation erfolgt 1x am Tag mit 10ml/kg

Futter: Teklad 8604M CH: 030610M

Versuchstiere: Männlich Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) Fa. Harlan
 80-100 g zu Adoptionsbeginn

Meßparameter:

Futterverbrauch

Tiergewicht (wöchentlich)

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; HDL/LDL)

Vorwert und 2 Tage vor Versuchsende (Isofluran-Narkose) durch retroorbitale

Blutabnahme

Lebergewicht

Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in EtOH/KOH (Probe wird auch für CH-Synthese verwendet)

CYP7-Aktivität (Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)

Cholesterolsynthese:

i.v. Applikation von ^{14}C -Octanoat 10 $\mu\text{Ci}/100\text{g}$ Tier 1h vor Versuchsende

(Isofluran-Narkose)

Entnahme von 2x 500mg Leber in EtOH/KOH

Tabelle I:

22

Futter/Präparat	Cholesterin n	Triglyceri- de	LDL- Cholesterin	HDL- Cholesterin	Choeste- rin	Sterol- Biosynthese
	mm STD %	mm ST %	mm ST %	mm STA %	mg/ ST %	dpm/ ST %
I/L	o/L D	o/L D	o/L D	o/L BW	g D	g/h D
Normal Ktr. I	2,91 ±0,1 72	1,53 ±0, 10	0,46 ±0,	39 2,16 ±0,0 86	2,8 ±0,3 10	409 ±29 10
	4	24	5	05	8	0 7
hyperlip. Ktr. (0,1% CH)	4,02 ±0,1 10	1,46 ±0, 10	1,17 ±0,	100 2,52 ±0,1 10	27, ±6,0 10	50 ±12 12
	9 0	34 0	14	5 0	11 4	6 0
+ 0,1% CH	3,58 ±0,2 89	1,49 ±0, 10	0,88 ±0,	75 2,42 ±0,2 96	14, ±2,1 54	73 ±18 18
	3	16	2	10	3	72 6

<u>30mg/kg/d V1</u>						
<u>+ 0,1% CH</u>						
3,63 ±0,4	90	1,34 ±0,	92	1,05 ±0,	89	2,38 ±0,3
8		58		33		95
<u>5% Caromax im Futter</u>						
<u>+ 0,1% CH</u>						
2,51 ±0,3	62	1,34 ±0,	92	0,45 ±0,	39	1,82 ±0,2
3		26		08		72
<u>30mg/kg/d V1+ 5% Caromax (Futter)</u>						
4,1		±0,9		0		53
4		15		0		216
4		2		4		11

Abkürzungen: 0,1% CH = 0,1 % Cholesterin im Futter

5% Caromax = 5% Caromax im Futter zugesezt; entspricht einer Dosis von 5000mg/kg/Tag

Einfluß von Ezetimibe (K00 04513) plus V1 auf die Cholesterolabsorption
 Ezetimibe (K00 04513) ist ein Cholesterin-Resorptionsinhibitor der Fa. Schering Plough

1	Teklad		Normal Ktr.	n= 5 -5
2	Teklad	+ 0,1% CH	Cholesterol Ktr.	n= 5 -10
3	Teklad	+ 0,1% CH	0,1 mg/kg/d K 00 04513	n= 5 -15
4	Teklad	+ 0,1% CH	0,3 mg/kg/d K 00 04513	n= 5 -20
5	Teklad	+ 0,1% CH	1 mg/kg/d K 00 04513	n= 5 -25
6	Teklad	+ 0,1% CH	3 mg/kg/d V1	n= 5 -30
7	Teklad	+ 0,1% CH	10 mg/kg/d V1	n= 5 -35
8	Teklad	+ 0,1% CH	30 mg/kg/d V1	n= 5 -40
9	Teklad	+ 0,1% CH	0,1 mg/kg/d K 00 04513 + 10 mg/kg/d V1	n= 5 -45

10 Teklad	+ 0,1% CH	0,3 mg/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1	n= 5 -50
11 Teklad	+ 0,1% CH	0,1 mg/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1	n= 5 -55
12 Teklad	+ 0,1% CH	0,3 mg/kg/d K 00 04513 + 10 mg/kg/d V1	n= 5 -60

K00 04513 als Stammlsg. (1mg/ml in EtOH) eingesetzt
 Substanzen werden in 2% EtOH in 5% Endkonzentration gelöst.
 Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.
 Die Applikation erfolgt 1x am Vormittag mit 10ml/kg

Futter: Teklad 8604M CH: 0322201M

Versuchstiere: Männlich Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) Fa. Harlan
 100-120 g zu Adoptionsbeginn

Meßparameter:

Futterverbrauch

Tiergewicht (wöchentlich)

Lebergewicht

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; HDL/LDL)

Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in EtOH/KOH

CYP7-Aktivität (Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)
Kotsammlung am Tag 5-7 für Gallensäurebestimmung

Cholesterolresorption

p.o. Applikation von $2\mu\text{Ci}$ ^3H -Sitosterol/ $1\mu\text{Ci}$ ^{14}C -Cholesterol in 0,5ml 1:1

Tricaprin:Tricaprylin

Kotsammlung von Tag 10-12

Der Kot wird anschließend getrocknet und zur Isotopenbestimmung im Oximat (Packard) verbrannt

Gruppe	Futter/Präparat	Plasma-Paramete			Leb-CH-Resorpt		
		Cholesteri	Triglyceri	LDL- rin	HDL rin	Choleste	
	mmol STD %	mmol %	mmol ST %	mm ST %	mg/ ST %	%	% von 28
			D	D			Resorbt Ktr.
1	Normal Ktr.	2,95 ±0,1 72	1,76 ±0, 86	0,60 ±0, 54	1,78 ±0,1 83	3,7 ±0, 34	49,0 ±100,0
2	Cholesterol Ktr.	4,09 ±0,1 10	2,04 ±0, 10	1,13 ±0, 100	2,15 ±0,1 10	11, ±0, 10	50,4 ±102,9

3 + 0,1% CH 3,73 ±0,3 91 1,99 ±0, 98 1,06 ±0, 94 1,98 ±0,2 92 11, ±1, 10 47,4 ±96,8

0,1 mg/kg/d K 00
04513

4 + 0,1% CH 2,99 ±0,4 73 1,87 ±0, 92 0,40 ±0, 35 1,92 ±0,2 89 2,0 ±0, 18 15,6 ±31,8

0,3 mg/kg/d K 00
04513

5 + 0,1% CH 2,53 ±0,2 62 1,79 ±0, 88 0,23 ±0, 20 1,71 ±0,1 80 1,7 ±0, 16 5,8 ±11,9

1 mg/kg/d K 00
04513

6 + 0,1% CH 3,92 ±0,4 96 1,84 ±0, 90 0,98 ±0, 87 2,20 ±0,1 10 10, ±1, 10 39,6 ±80,9

3 mg/kg/d V1

7	+ 0,1% CH	3,70 ±0,2 90	2,35 ±0, 11	0,78 ±0, 69	2,00 ±0,1 93	9,5 ±1, 86	49,1	±100,1
<hr/>								
	10 mg/kg/d V1							
8	+ 0,1% CH	3,66 ±0,3 8	2,02 ±0, 99	0,80 ±0, 04	71 2,02 ±0,2 94	7,1 ±0, 8	65 8	38,3 ±78 ,2
<hr/>								
	30 mg/kg/d V1							
9	+ 0,1% CH	2,81 ±0,1 6	1,51 ±0, 74	0,55 ±0, 33	49 1,74 ±0,1 81	2,7 ±0, 10	25 0	17,1 ±34 ,9
<hr/>								
	0,1 mg/kg/d K 00 04513 +							
10	10 mg/kg/d V1							
10	+ 0,1% CH	2,73 ±0,3 6	1,71 ±0, 84	0,31 ±0, 44	28 1,84 ±0,1 86	2,1 ±0, 10	20 6	10,4 ±21 ,2
<hr/>								
	0,3 mg/kg/d K 00 04513 +							
	3 mg/kg/d V1							

11 + 0,1% CH 2,96 ±0,17 1,82 ±0,89 0,62 ±0,55 1,75 ±0,82 2,8 ±1,26 23,2 ±4

0,1 mg/kg/d K 00 04513 +
3 mg/kg/d V1

12 + 0,1% CH 2,29 ±0,35 0,99 ±0,49 0,19 ±0,17 1,71 ±0,280 1,9 ±0,17 9,5 ±1,9 ,5

0,3 mg/kg/d K 00 04513 +
10 mg/kg/d V1

K 00 04513 = Ezetimibe Cholesterin-Resorptionsinhibitor, Schering Plough

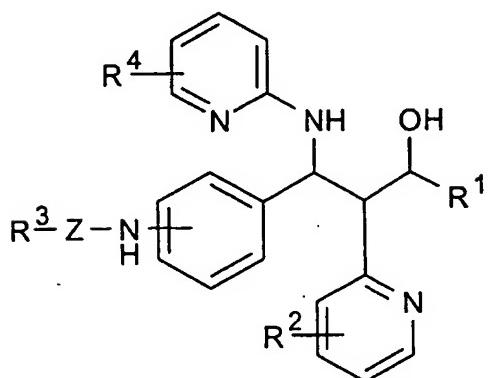
Aus den Tabellen ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Caromax® und Ezetimibe einen synergistischen Effekt auf die Plasmaparameter zeigen.

So senkt zum Beispiel eine Behandlung mit 0,1 mg/kg K 00 04513 (Zeile 3) das LDL-Cholesterin auf 94% und eine Behandlung mit 3 mg/kg V1 (Zeile 6) senkt das LDL-Cholesterin auf 87 %. Die Kombinationsbehandlung mit 0,1 mg/kg K 00 04513 und 3 mg/kg V1 (Zeile 10) senkt das LDL-Cholesterin auf 28 %.

Patentansprüche:

1. Stoffgemisch enthaltend Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R¹ Phenyl, Heteroaryl, unsubstituiert oder gegebenenfalls mit ein bis drei voneinander unabhängigen Resten substituiert wobei der Aromat oder Heteroaromat ein bis dreifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, OH, CF₃, -NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, -NH-R⁹, -N(R⁹)R¹⁰, CHO, -COOH, -COOR¹¹, -(C=O)-R¹², (C₁-C₆)-alkyl-OH, (C₁-C₆)-alkyl(-OH)-Phenyl, (C₁-C₆)-alkyl-CF₃, (C₁-C₆)-alkyl-NO₂, (C₁-C₆)-alkyl-CN, (C₁-C₆)-alkyl-NH₂, (C₁-C₆)-alkyl-NH-R⁹, (C₁-C₆)-alkyl-N(R⁹)R¹⁰, (C₁-C₆)-alkyl-CHO, (C₁-C₆)-alkyl-COOH, (C₁-C₆)-alkyl-COOR¹¹, (C₁-C₆)-alkyl-(C=O)-R¹², -O-(C₁-C₆)-alkyl-OH, -O-(C₁-C₆)-alkyl-CF₃, -O-(C₁-C₆)-alkyl-NO₂, -O-(C₁-C₆)-alkyl-CN, -O-(C₁-C₆)-alkyl-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkyl-NH-R⁹, -O-(C₁-C₆)-alkyl-N(R⁹)R¹⁰, -O-(C₁-C₆)-alkyl-CHO, -O-(C₁-C₆)-alkyl-COOH, -O-(C₁-C₆)-alkyl-COOR¹¹, -O-(C₁-C₆)-alkyl-(C=O)-R¹², -N-SO₃H, -SO₂-CH₃, -O-(C₁-C₆)-alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, Pyridyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können und wobei Phenyl und Pyridyl ihrerseits

20

25

einfach durch Methyl, Methoxy oder Halogen substituiert sein können;

5 R² H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂;

10 R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe, HO-SO₂⁻, (HO)₂-PO⁻;

15 R⁴ H, Methyl, F, OMe;

R⁹ bis R¹² unabhängig voneinander H, C₁-C₈-Alkyl;

20 Z - NH-C₀-C₁₆-Alkyl-C=O -, -O-C₀-C₁₆-Alkyl-C=O -, -(C=O)_m-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_n, Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe, eine kovalente Bindung;

25 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder physiologisch funktionelle Derivate
30 sowie weitere Wirkstoffe.

2. Stoffgemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I
35 bedeuten

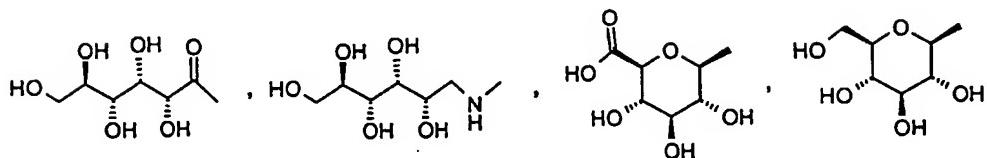
R¹ Phenyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, wobei der Aromat oder

Heteroaromat ein bis zweifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₈)-Alkyl;

R² H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂;

5

R³



wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine der Zucker-Schutzgruppen, HO-SO₂-;

10

R⁴ H, Methyl, F, OMe;

Z - NH-C₆-C₁₂-Alkyl-C=O -, -O-C₆-C₁₂-Alkyl-C=O -, -(C=O)_m-C₆-C₁₂-Alkyl-(C=O)_n;

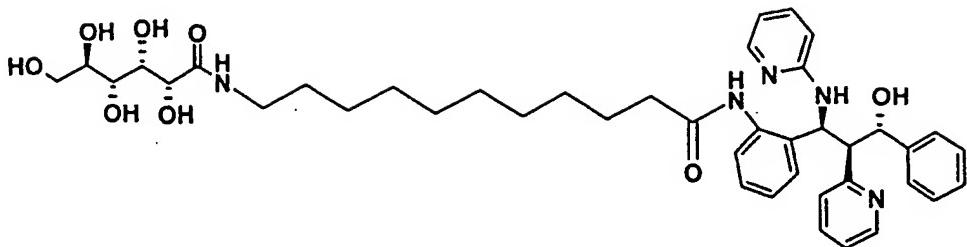
15

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I bedeutet



sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 5 4. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,
- 10 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-
- 15 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen,
- 20 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren; Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

5. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die

den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

6. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
5 gekennzeichnet, daß es als den Lipidstoffwechsel normalisierenden weiteren Wirkstoff
Verbindungen aus der Gruppe der Statine, Glitazone, PPAR alpha Agonisten,
Cholestyramin, Cholestipol, Cholesolvam, Adsorber-Harze, Fibrate, Gemfibrozil,
Cholesterin Resorptionsinhibitoren, Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, CETP-
Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, LDL-Rezeptor Inducer, Lipase-Inhibitoren, Orlistat
10 enthält.

7. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Cholesterinresorptionsinhibitor enthält.

15

8. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als
weiteren Wirkstoff Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside enthält.

20

9. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Caromax® enthält.

25 10. Verwendung des Stoffgemisches gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von
Lipidstoffwechselstörungen oder Metabolischem Syndrom.

30

11. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

5 12. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von arteriosklerotischer Erscheinungen.

10 13. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.

15

14. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von 20 Lipidstoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.

25 15. Verfahren zur Herstellung eines Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt werden und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/018059 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06,
31/445, A61P 3/00, A61K 31/4545, 35/78, 31/397

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08907

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. August 2002 (09.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 40 170.1 22. August 2001 (22.08.2001) DE
101 42 455.8 31. August 2001 (31.08.2001) DE

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 13. November 2003

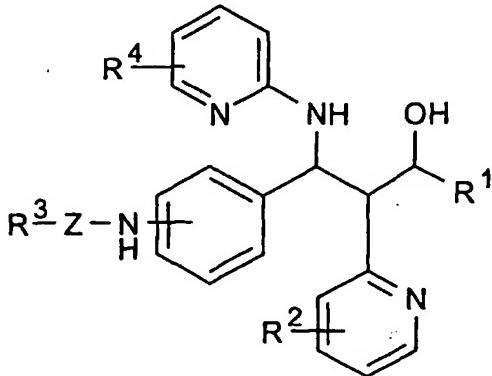
(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald
42, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin;
Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach
(DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse
7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner;
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim
(DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION PREPARATIONS OF ARYL SUBSTITUTED PROPANOLAMINE DERIVATIVES WITH OTHER ACTIVE INGREDIENTS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON ARYLSUBSTITUIERTEN PROPANOLAMINDERIVATEN MIT WEITEREN WIRKSTOFFEN UND DEREN VERWENDUNG

WO 03/018059 A3



(57) Abstract: The invention relates to mixtures of propanolamine derivatives of formula (I), wherein the radicals have the meaning as cited in the description, in addition to the physiologically compatible salts thereof, with physiologically functional derivatives.

(I) (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträgliche Salze, physiologisch funktionellen Derivate mit weiteren Wirkstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K45/06 A61K31/445 A61P3/00 A61K31/4545 A61K35/78
 A61K31/397

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 20392 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application page 15, line 21-23; claims 6,10-12 page 35, line 10-12; examples 9,36,37; table 1 page 15, line 16-20; claims 1-4,7-9,14,15	1-6, 10-15
A	MENG C Q : "Ezetimibe" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 2, no. 3, March 2001 (2001-03), pages 389-392, XP001149562 page 390, right-hand column -page 391	1,4-8, 10-15
A	WO 00 38725 A (SEARLE & CO) 6 July 2000 (2000-07-06) page 14, line 21 -page 15, line 3; claims 6,107; table 16	1,4-8, 10-15
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

14 April 2003

25/04/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08907

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 023 245 A (KUHRTS ERIC H) 11 June 1991 (1991-06-11) column 4, line 58-68; claim 1	1,4-6, 9-15
A	BEHAL K M: "Effect of soluble fibers on plasma lipids, glucose tolerance and mineral balance" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 270, 1990, pages 7-16, XP001149543 page 9 page 12	1,4-6, 9-15
A	WO 00 20410 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) page 8, line 15-22; claims 5-11,13,14 page 13, line 13-22	1-3, 10-15
A	EP 0 869 121 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 7 October 1998 (1998-10-07) claims 7,8,10-12	1-3, 10-15
A	WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 April 2000 (2000-04-13) page 22, line 15-21; claims 1,5-11,13	1-3, 10-15
A	BROWN W V: "Novel approaches to lipid lowering: what is on the horizon?" THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, vol. 87, no. 5a, 8 March 2001 (2001-03-08), pages 23b-27b, XP001149565 page 26B, right-hand column, paragraph 2; tables 1,2	1,4-8, 10-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/08907

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-14 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet further information PCT/ISA/210
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

Owing to the definitions of Z, R1 and R3 in formula I and terms such as "fibrates" and "antioxidants", for example, the current claims 1-15 relate to such a disproportionately large number of possible compounds that they appear so unclear (and/or too broad) within the meaning of PCT Article 6 that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Moreover the current claims relate to compounds which are each characterized by desirable properties or characteristics defined in the current claims 1 and 4-7. Therefore the claims encompass all products etc. which have this property or characteristic, whereas the application provides support by the description (PCT Article 5) only for a limited number of such products. etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Furthermore, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since a compound is not sufficiently defined by its action mechanism and/or pharmacological profile. This lack of clarity is also such that a meaningful search covering the entire range of protection sought is impossible.

Therefore the search was directed to the parts of the claims which can be considered clear (and/or concise), supported or disclosed, namely the parts concerning the specific products (cholesterol-lowering mixtures and compound V1) mentioned in claims 3, 4, 6, 8 and 9 and in the examples.

Further parts of the application are not sufficiently supported by the description (see above). Were they sufficiently supported, the entire range of protection of the application would exhibit a lack of unity of invention.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/08907

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0020392	A	13-04-2000	DE 19845405 A1 AU 5979599 A BR 9915967 A CA 2345369 A1 CN 1321148 T WO 0020392 A1 EP 1117645 A1 HU 0103877 A2 JP 2002526529 T PL 347107 A1 TR 200100894 T2 US 6245744 B1 US 2002042381 A1 US 2002177610 A1		20-04-2000 26-04-2000 28-08-2001 13-04-2000 07-11-2001 13-04-2000 25-07-2001 28-02-2002 20-08-2002 25-03-2002 22-10-2001 12-06-2001 11-04-2002 28-11-2002
WO 0038725	A	06-07-2000	AT 228012 T AT 226448 T AU 2157400 A AU 2157500 A AU 2157600 A AU 2157700 A AU 2157800 A AU 2157900 A AU 2348000 A AU 2348100 A AU 3103800 A BR 9916484 A BR 9916485 A BR 9916486 A BR 9916564 A BR 9916565 A BR 9916567 A CA 2356156 A1 CA 2356157 A1 CA 2356158 A1 CA 2356240 A1 CA 2356422 A1 CA 2356515 A1 CA 2356607 A1 CA 2356664 A1 CN 1338944 T CN 1338945 T CN 1342089 T CN 1342090 T CN 1342091 T CN 1338946 T CZ 20012340 A3 CZ 20012341 A3 CZ 20012342 A3 CZ 20012343 A3 CZ 20012344 A3 CZ 20012345 A3 DE 69903661 D1 DE 69904079 D1 DK 1140190 T3 DK 1140191 T3 EP 1293211 A1 EP 1140184 A1		15-12-2002 15-11-2002 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 31-07-2000 22-01-2002 15-01-2002 05-02-2002 29-01-2002 29-01-2002 11-12-2001 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-07-2000 06-03-2002 06-03-2002 27-03-2002 27-03-2002 27-03-2002 06-03-2002 14-11-2001 12-12-2001 12-12-2001 12-12-2001 16-01-2002 12-12-2001 28-11-2002 02-01-2003 23-12-2002 24-02-2003 19-03-2003 10-10-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/08907

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0038725	A	EP	1140185 A1	10-10-2001
		EP	1140186 A1	10-10-2001
		EP	1140187 A1	10-10-2001
		EP	1140188 A1	10-10-2001
		EP	1140189 A1	10-10-2001
		EP	1140190 A1	10-10-2001
		EP	1140191 A1	10-10-2001
<hr/>				
US 5023245	A 11-06-1991	US	4911917 A	27-03-1990
		US	4965252 A	23-10-1990
		US	5445826 A	29-08-1995
		US	5466469 A	14-11-1995
		US	5096714 A	17-03-1992
		US	5641511 A	24-06-1997
		US	5292518 A	08-03-1994
		AU	2496788 A	11-05-1989
		EP	0316146 A1	17-05-1989
		CA	1333998 A1	17-01-1995
		AU	617822 B2	05-12-1991
		AU	3661689 A	04-01-1990
		CA	1333997 A1	17-01-1995
		DE	68905096 D1	08-04-1993
		DE	68905096 T2	17-06-1993
		EP	0349235 A2	03-01-1990
		GB	2221390 A , B	07-02-1990
		IE	892081 L	28-12-1989
		JP	2048531 A	19-02-1990
		US	5118510 A	02-06-1992
<hr/>				
WO 0020410	A 13-04-2000	DE	19845402 A1	13-04-2000
		AU	6192599 A	26-04-2000
		BR	9914266 A	06-11-2001
		CA	2346083 A1	13-04-2000
		CN	1321154 T	07-11-2001
		WO	0020410 A1	13-04-2000
		EP	1117661 A1	25-07-2001
		HU	0103893 A2	29-05-2002
		JP	2002526539 T	20-08-2002
		PL	347105 A1	25-03-2002
		TR	200100895 T2	21-12-2001
		US	6303639 B1	16-10-2001
<hr/>				
EP 0869121	A 07-10-1998	DE	19802530 A1	29-07-1999
		AU	730228 B2	01-03-2001
		AU	6062498 A	08-10-1998
		BR	9801150 A	21-03-2000
		CA	2233925 A1	04-10-1998
		CN	1199731 A	25-11-1998
		CZ	9801025 A3	14-10-1998
		EP	0869121 A1	07-10-1998
		HU	9800781 A2	28-06-1999
		IL	123927 A	28-01-2001
		JP	10287651 A	27-10-1998
		NZ	330110 A	29-03-1999
		PL	325699 A1	12-10-1998
		TR	9800608 A2	21-10-1998
		US	5874451 A	23-02-1999
		ZA	9802849 A	05-10-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08907

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0020393	A 13-04-2000	DE	19845406 A1	13-04-2000
		AU	6192699 A	26-04-2000
		BR	9915027 A	17-07-2001
		CA	2345985 A1	13-04-2000
		CN	1391558 T	15-01-2003
		WO	0020393 A1	13-04-2000
		EP	1117642 A1	25-07-2001
		HU	0103533 A2	28-02-2002
		JP	2002526530 T	20-08-2002
		PL	347096 A1	25-03-2002
		TR	200100896 T2	21-09-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08907

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K45/06 A61K31/445 A61P3/00 A61K31/4545 A61K35/78
 A61K31/397

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 00 20392 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. April 2000 (2000-04-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 15, Zeile 21-23; Ansprüche 6,10-12 Seite 35, Zeile 10-12; Beispiele 9,36,37; Tabelle 1 Seite 15, Zeile 16-20; Ansprüche 1-4,7-9,14,15 ---	1-6, 10-15
A	MENG C Q : "Ezetimibe" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, Bd. 2, Nr. 3, März 2001 (2001-03), Seiten 389-392, XP001149562 Seite 390, rechte Spalte -Seite 391 ---	1,4-8, 10-15 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenlegung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
14. April 2003	25/04/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Kanbier, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08907

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 38725 A (SEARLE & CO) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Seite 14, Zeile 21 -Seite 15, Zeile 3; Ansprüche 6,107; Tabelle 16 ---	1,4-8, 10-15
A	US 5 023 245 A (KUHRTS ERIC H) 11. Juni 1991 (1991-06-11) Spalte 4, Zeile 58-68; Anspruch 1 ---	1,4-6, 9-15
A	BEHALL K M: "Effect of soluble fibers on plasma lipids, glucose tolerance and mineral balance" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 270, 1990, Seiten 7-16, XP001149543 Seite 9 Seite 12 ---	1,4-6, 9-15
A	WO 00 20410 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. April 2000 (2000-04-13) Seite 8, Zeile 15-22; Ansprüche 5-11,13,14 Seite 13, Zeile 13-22 ---	1-3, 10-15
A	EP 0 869 121 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 7. Oktober 1998 (1998-10-07) Ansprüche 7,8,10-12 ---	1-3, 10-15
A	WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. April 2000 (2000-04-13) Seite 22, Zeile 15-21; Ansprüche 1,5-11,13 ---	1-3, 10-15
A	BROWN W V: "Novel approaches to lipid lowering: what is on the horizon?" THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, Bd. 87, Nr. 5a, 8. März 2001 (2001-03-08), Seiten 23b-27b, XP001149565 Seite 26B, rechte Spalte, Absatz 2; Tabellen 1,2 -----	1,4-8, 10-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08907

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 10-14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-15 beziehen sich, durch die Bestimmungen Z, R1 und R3 in Formel I und durch Bezeichnungen wie z.B. "Fibrate", "Antioxidantien", auf eine so unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, und daher eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ermöglichen.

Ausserdem beziehen die geltenden Patentansprüche sich auf Verbindungen, jeweils charakterisiert durch erstrebenswerte Eigenheite oder Eigenschaften definiert in den geltenden Ansprüche 1 und 4-7.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem eine Verbindung nicht ausreichend durch ihren Aktionsmechanismus und/oder ihr pharmakologisches Profil definiert wird. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt), gestützt oder offenbart gelten können, nämlich die Teile betreffend die spezifische Produkte (Cholesterinsenkend und Verbindung V1) die in Ansprüchen 3, 4, 6, 8 und 9 und in den Beispielen gedeutet werden.

Weitere Teile der Anmeldung sind nicht ausreichend von der Beschreibung gestützt (siehe oben). Wären sie dies, würde der ganze Schutzbereich der Anmeldung ein nicht-Einheitlichkeit darstellen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/08907

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0020392	A	13-04-2000	DE	19845405 A1		20-04-2000
			AU	5979599 A		26-04-2000
			BR	9915967 A		28-08-2001
			CA	2345369 A1		13-04-2000
			CN	1321148 T		07-11-2001
			WO	0020392 A1		13-04-2000
			EP	1117645 A1		25-07-2001
			HU	0103877 A2		28-02-2002
			JP	2002526529 T		20-08-2002
			PL	347107 A1		25-03-2002
			TR	200100894 T2		22-10-2001
			US	6245744 B1		12-06-2001
			US	2002042381 A1		11-04-2002
			US	2002177610 A1		28-11-2002

WO 0038725	A	06-07-2000	AT	228012 T		15-12-2002
			AT	226448 T		15-11-2002
			AU	2157400 A		31-07-2000
			AU	2157500 A		31-07-2000
			AU	2157600 A		31-07-2000
			AU	2157700 A		31-07-2000
			AU	2157800 A		31-07-2000
			AU	2157900 A		31-07-2000
			AU	2348000 A		31-07-2000
			AU	2348100 A		31-07-2000
			AU	3103800 A		31-07-2000
			BR	9916484 A		22-01-2002
			BR	9916485 A		15-01-2002
			BR	9916486 A		05-02-2002
			BR	9916564 A		29-01-2002
			BR	9916565 A		29-01-2002
			BR	9916567 A		11-12-2001
			CA	2356156 A1		06-07-2000
			CA	2356157 A1		06-07-2000
			CA	2356158 A1		06-07-2000
			CA	2356240 A1		06-07-2000
			CA	2356422 A1		06-07-2000
			CA	2356515 A1		06-07-2000
			CA	2356607 A1		06-07-2000
			CA	2356664 A1		06-07-2000
			CN	1338944 T		06-03-2002
			CN	1338945 T		06-03-2002
			CN	1342089 T		27-03-2002
			CN	1342090 T		27-03-2002
			CN	1342091 T		27-03-2002
			CN	1338946 T		06-03-2002
			CZ	20012340 A3		14-11-2001
			CZ	20012341 A3		12-12-2001
			CZ	20012342 A3		12-12-2001
			CZ	20012343 A3		12-12-2001
			CZ	20012344 A3		16-01-2002
			CZ	20012345 A3		12-12-2001
			DE	69903661 D1		28-11-2002
			DE	69904079 D1		02-01-2003
			DK	1140190 T3		23-12-2002
			DK	1140191 T3		24-02-2003
			EP	1293211 A1		19-03-2003
			EP	1140184 A1		10-10-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/08907

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0038725	A	EP 1140185 A1 EP 1140186 A1 EP 1140187 A1 EP 1140188 A1 EP 1140189 A1 EP 1140190 A1 EP 1140191 A1	10-10-2001 10-10-2001 10-10-2001 10-10-2001 10-10-2001 10-10-2001 10-10-2001
US 5023245	A 11-06-1991	US 4911917 A US 4965252 A US 5445826 A US 5466469 A US 5096714 A US 5641511 A US 5292518 A .AU 2496788 A EP 0316146 A1 CA 1333998 A1 AU 617822 B2 AU 3661689 A CA 1333997 A1 DE 68905096 D1 DE 68905096 T2 EP 0349235 A2 GB 2221390 A , B IE 892081 L JP 2048531 A US 5118510 A	27-03-1990 23-10-1990 29-08-1995 14-11-1995 17-03-1992 24-06-1997 08-03-1994 11-05-1989 17-05-1989 17-01-1995 05-12-1991 04-01-1990 17-01-1995 08-04-1993 17-06-1993 03-01-1990 07-02-1990 28-12-1989 19-02-1990 02-06-1992
WO 0020410	A 13-04-2000	DE 19845402 A1 AU 6192599 A BR 9914266 A CA 2346083 A1 CN 1321154 T WO 0020410 A1 EP 1117661 A1 HU 0103893 A2 JP 2002526539 T PL 347105 A1 TR 200100895 T2 US 6303639 B1	13-04-2000 26-04-2000 06-11-2001 13-04-2000 07-11-2001 13-04-2000 25-07-2001 29-05-2002 20-08-2002 25-03-2002 21-12-2001 16-10-2001
EP 0869121	A 07-10-1998	DE 19802530 A1 AU 730228 B2 AU 6062498 A BR 9801150 A CA 2233925 A1 CN 1199731 A CZ 9801025 A3 EP 0869121 A1 HU 9800781 A2 IL 123927 A JP 10287651 A NZ 330110 A PL 325699 A1 TR 9800608 A2 US 5874451 A ZA 9802849 A	29-07-1999 01-03-2001 08-10-1998 21-03-2000 04-10-1998 25-11-1998 14-10-1998 07-10-1998 28-06-1999 28-01-2001 27-10-1998 29-03-1999 12-10-1998 21-10-1998 23-02-1999 05-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/08907

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0020393	A 13-04-2000	DE 19845406 A1	13-04-2000
		AU 6192699 A	26-04-2000
		BR 9915027 A	17-07-2001
		CA 2345985 A1	13-04-2000
		CN 1391558 T	15-01-2003
		WO 0020393 A1	13-04-2000
		EP 1117642 A1	25-07-2001
		HU 0103533 A2	28-02-2002
		JP 2002526530 T	20-08-2002
		PL 347096 A1	25-03-2002
		TR 200100896 T2	21-09-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.